

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Quetiapin Actavis 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Actavis 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Actavis 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Actavis 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Quetiapin Actavis 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
Apuaine: laktoosimonohydraatti, jonka määrä vastaa 4,9 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi 100 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
Apuaine: laktoosimonohydraatti, jonka määrä vastaa 20 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
Apuaine: laktoosimonohydraatti, jonka määrä vastaa 29,5 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
Apuaine: laktoosimonohydraatti, jonka määrä vastaa 39,3 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg ketiapiinia (ketiapiinifumaraattina).
Apuaine: laktoosimonohydraatti, jonka määrä vastaa 59 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Quetiapin Actavis 25 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, vaaleanoranssi tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Q”.

Quetiapin Actavis 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, keltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Q”.

Quetiapin Actavis 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on soikea, kaksoiskupera, vaaleankeltainen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Q”.

Quetiapin Actavis 200 mg kalvopäällysteinen tabletti on soikea, kaksoiskupera, valkoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Q”.

Quetiapin Actavis 300 mg kalvopäällysteinen tabletti on soikea, kaksoiskupera, valkoinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”Q” ja toisella 300.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Quetiapin Actavis on tarkoitettu käytettäväksi skitsofrenian hoitoon.

- Quetiapin Actavis on tarkoitettu käytettäväksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon:
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniaivaiheiden hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennustilan hoitoon
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten tai depressiivisten vaiheiden uusiutumisen estoon potilaille, jotka ovat reagoineet ketiapiinihoidolle maanisten tai depressiivisten vaiheiden aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Quetiapin Actavista voidaan ottaa kahdesti vuorokaudessa ruokailun yhteydessä tai ilman.

Aikuiset

Skitsofrenian hoito:

Skitsofrenian hoidossa Quetiapin Actavista otetaan kahdesti päivässä. Ketiapiinin kokonaisvuorokausiannokset neljän ensimmäisen hoitopäivän ajaksi ovat seuraavanlaiset: 50 mg (ensimmäinen päivä), 100 mg (toinen päivä), 200 mg (kolmas päivä) ja 300 mg (neljäs päivä). Neljännessä hoitopäivästä alkaen ketiapiiniannosta suurennetaan, kunnes päästään tavanomaiseen tehokkaaseen annokseen, joka on 300 - 450 mg/vrk. Annosta voidaan muuttaa kliinisen vasteen ja kunkin potilaan sietokyvyn mukaan siten, että se on 150 - 750 mg/vrk.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisten ja vaikeiden maniajaksojen hoito:

Quetiapin Actavista otetaan kahdesti päivässä. Ketiapiinin kokonaisvuorokausiannokset neljän ensimmäisen hoitopäivän ajaksi ovat seuraavanlaiset: 100 mg (ensimmäinen päivä), 200 mg (toinen päivä), 300 mg (kolmas päivä) ja 400 mg (neljäs päivä). Sen jälkeen vuorokausiannos voidaan suurentaa enintään 800 mg:aan kuudenteen hoitopäivään mennessä, mutta kerrallaan annosta saa suurentaa enintään 200 mg/vrk. Annosta voidaan muuttaa kliinisen vasteen ja kunkin potilaan sietokyvyn mukaan siten, että se on 200 - 800 mg/vrk. Tavanomainen tehokas annos on 400 - 800 mg/vrk.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennustilan hoito:

Quetiapin Actavista otetaan kerran päivässä nukkumaanmenon aikaan. Ketiapiinin kokonaisvuorokausiannokset neljän ensimmäisen hoitopäivän ajaksi ovat seuraavanlaiset: 50 mg (ensimmäinen päivä), 100 mg (toinen päivä), 200 mg (kolmas päivä) ja 300 mg (neljäs päivä). Suositeltu vuorokausiannos on 300 mg. Kliinisissä tutkimuksissa ei 600 mg:n annoksella hoidetussa potilasryhmässä ole havaittu suurempaa tehoa kuin 300 mg:lla hoidetussa ryhmässä (ks. kohta 5.1). Yksittäiset potilaat saattavat hyötyä 600 mg:n annoksesta. Yli 300 mg:n annosten käytön aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan annosta pienentää 200 mg:aan, jos potilaalla havaitaan siedettävyysongelmia.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen esto:

Potilaat, jotka ovat reagoineet kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuuttiin hoitoon ketiapiinilla, voivat jatkaa hoitoa kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten, sekamuotoisten tai depressiivisten oireiden uusiutumisen estämiseksi samalla annoksella. Potilaan hoitovasteesta ja hoidon siedettävyydestä riippuen annos voi olla 300 mg – 800 mg vuorokaudessa, tarvittaessa jaettuna kahteen annokseen. Ylläpito-hoidossa on tärkeää käyttää matalinta tehokasta annosta.

lääkkäät potilaat

Muiden psykoosilääkkeiden tavoin ketiapiinia tulee käyttää varovaisuutta noudattaen iäkkäillä potilailla, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Kliinisen vasteen ja kunkin potilaan sietokyvyn

perusteella ketiapiiniannosta voidaan joutua suurentamaan hitaammin kuin nuoremmilla potilailla, ja pienempi hoitoannos saattaa olla tarpeen.

lääkällä potilailla ketiapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma oli 30 - 50 % pienempi kuin nuoremmilla potilailla.

Tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen hoidossa yli 65-vuotiailla potilailla ei ole tutkittu.

Lapset ja nuoret

Quetiapin Actavis -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot on kuvattu kohdissa 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei edellytä annoksen muuttamista.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ketiapiini metaboloituu merkittävässä määrin maksan kautta, ja siksi ketiapiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tiedossa oleva maksan vajaatoiminta, etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, hoito tulee aloittaa ketiapiiniannoksella 25 mg/vrk. Annosta voidaan suurentaa kliinisen vasteen ja kunkin potilaan sietokyvyn mukaan 25 - 50 mg/vrk kerrallaan, kunnes päästään tehokkaaseen annokseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

Tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien, kuten HIV-proteasiin estäjien, atsoleihin kuuluvien sienilääkkeiden, erytromysiinin, klaritromysiinin ja nefatsodonin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Quetiapin Actaviksen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä puuttuvat. Kliinisten tutkimusten mukaan tiedossa olevan aikuisten turvallisuusprofiilin (ks. kohta 4.8) mukaisia haittatapahtumia (ruokahalun lisääntymistä, seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua ja ekstrapyramidaalioireita) esiintyi lapsilla ja nuorilla useammin kuin aikuisilla. Lisäksi lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua, jota ei ole havaittu aikuistutkimuksissa. Lapsilla ja nuorilla todettiin myös muutoksia kilpirauhastoiminnassa.

Pitkäaikaishoidon turvallisuutta kasvun ja kypsymisen osalta ei ole tutkittu pidemmältä ajalta kuin 26 viikkoa. Valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia kognitiiviseen ja käytöksen kehitykseen ei tunneta.

Lapsilla ja nuorilla esiintyi ekstrapyramidaalioireita ketiapiiniryhmässä lumeryhmää yleisemmin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaniseen vaiheeseen ketiapiinihoitoa saavia lapsia ja nuoria (ks. kohta 4.8).

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoihin liittyy lisääntynyt itsetuhoisten ajatusten, itsensä vahingoittamisen ja itsemurhan (itsetuhoiset tapahtumat) riski, siihen asti kunnes potilas elpyy merkittävästi (remissio). Koska tila ei välttämättä kohene ensimmäisten tai useampien hoitoviikkojen aikana, potilaita tulee seurata tarkoin kunnes paranemista havaitaan. Yleinen kliininen kokemus on, että itsemurhan riski saattaa lisääntyä toipumisen varhaisessa vaiheessa.

Vakavia kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä masennusjaksoja koskevissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin suurentunut itsetuhoisten tapahtumien riski niillä alle 25-vuotiailla aikuisilla, joita hoidettiin ketiapiinilla (3,0 %) verrattuna lumelääkettä (0 %) käyttäneisiin potilaisiin.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön yleisesti tunnetuista riskitekijöistä johtuen on lisäksi huomioitava mahdollinen itsetuhoisuuden riski ketiapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen.

Uneliaisuus

Ketiapiinihoitoon on liittynyt uneliaisuutta ja muita vastaavia oireita, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihepotilaita, sedaatio-oireet tulivat esiin yleensä kolmen ensimmäisen hoitopäivän aikana ja olivat intensiivisyydeltään lähinnä lieviä tai kohtalaisia. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetta sairastavat potilaat, jotka kokevat voimakasta uneliaisuutta, saattavat tarvita säännöllisempää seurantaa vähintään 2 viikon ajan oireiden alkamisesta tai kunnes uneliaisuusoireet helpottavat. Myös mahdollista hoidon lopettamista tulee harkita.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Ketiapiinia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on tiedossa oleva sydän- tai verisuonisairaus, aivoverenkiertosaireaus tai jokin muu hypotensiolle altistava tila.

Ketiapiini voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, etenkin hoidon alkuvaiheessa annosta muutettaessa. Jos näin käy, annoksen pienentämistä tai asteittaista muuttamista tulee harkita. Jos potilaalla on perustautina sydän- tai verisuonisairaus, annoksen hitaampaa titraamista voidaan harkita.

Laskimotukokset (VTE)

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Quetiapin Actavis -hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Kouristuskohtaukset

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa kouristuskohtausten ilmaantuvuudessa ketiapiini- tai lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden välillä. Muiden psykoosilääkkeiden tavoin tämänkin lääkkeen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.8).

Ekstrapyramidaalioireet

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidettaessa aikuispotilaita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän masennuksen takia, ketiapiinihoitoon liittyi enemmän ekstrapyramidaalioireiden (EPS) esiintyvyyttä lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 4.8).

Tardiivi dyskinesia

Jos tardiivin dyskinesian oireita ilmenee, ketiapiiniannoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista tulee harkita. Tardiivin dyskinesian oireet voivat pahentua tai jopa lisääntyä hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Maligni neuroleptioireyhtymä

Psykoosilääkityksen, myös ketiapiinin, käytön yhteydessä on esiintynyt neuroleptioireyhtymää (ks. kohta 4.8). Sen kliinisiä ilmenemismuotoja ovat hypertermia, psyykkisen tilan muutokset, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaus ja kreatiiniakinaasiarvon suureneminen. Jos neuroleptioireyhtymää ilmenee, ketiapiinin käyttö tulee lopettaa ja potilasta tulee hoitaa asianmukaisesti.

Vaikea-asteinen neutropenia

Ketiapiinin kliinisissä tutkimuksissa on melko harvoin raportoitu vaikea-asteista neutropeniaa (neutrofiilien määrä $<0,5 \times 10^9/l$). Suurin osa vaikea-asteisista neutropeniatapauksista ilmenee ketiapiinihoidon ensimmäisten kuukausien aikana. Selvää suhdetta annokseen ei todettu. Markkinoilletulon jälkeen saadun kokemuksen mukaan leukopenia ja/tai neutropenia häviää ketiapiinihoidon lopettamisen jälkeen. Neutropenian mahdollisia riskitekijöitä ovat entuudestaan pieni valkosoluarvo ja aiempi lääkkeestä johtuva neutropenia. Ketapiinihoito tulee keskeyttää, jos potilaan neutrofiiliarvo on $<1,0 \times 10^9/l$. Potilaita tulee tarkkailla infektion merkkien ja oireiden varalta, ja neutrofiilien määrää tulee seurata, kunnes ne ovat yli $1,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset

Katso myös kohta 4.5.

Jos ketiapiinin kanssa samanaikaisesti käytetään maksan entsyymejä voimakkaasti indusoivaa lääkeainetta, kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia, se pienentää plasman ketiapiinipitoisuutta huomattavasti. Tällä voi olla vaikutusta ketiapiinin tehoon.

Jos potilasta hoidetaan maksan entsyymi-indusoreilla, hänelle tulee määrätä ketiapiinia vain, jos ketiapiinihoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin maksan entsyymi-indusorihoitoon lopettamisesta koituva riski. Jos maksan entsyymi-indusorihoitoa muutetaan, lääkitystä on tärkeää muuttaa asteittain. Tarvittaessa indusori voidaan korvata jollakin lääkkeellä, joka ei indusoi maksaentsyymejä (esim. natriumvalproaattilla).

Muiden neuroleptien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Paino

Painonnousua on havaittu ketiapiinilla hoidetuilla potilailla. Heitä tulee seurata ja hoitaa kliinisen käytännön sekä antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa ja diabeteksen puhkeamista tai pahenemista, johon joskus liittyy ketoasidoosi tai kooma, on raportoitu harvoin, mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Muutamissa tapauksissa on raportoitu edeltävästä painonnoususta, mikä saattaa olla altistava tekijä. Antipsykoottisten lääkkeiden hoito-ohjeistuksen mukainen seuranta on aiheellista. Antipsykoottisilla lääkkeillä, myös ketiapiinilla, hoidettuja potilaita tulee seurata hyperglykemian oireiden varalta (esim. polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikkous). Potilaita, joilla on diabetes tai sen riskitekijöitä, on seurattava säännöllisesti glukoositasapainon heikentymisen havaitsemiseksi. Potilaan painoa on seurattava säännöllisesti.

Lipidit

Kohonneita triglyseridi-, LDL- ja kokonaiskolesteroliarvoja sekä pienentyneitä HDL-kolesteroliarvoja on todettu ketiapiinin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Lipidiarvojen muutokset on hoidettava kliinisesti asianmukaisella menetelmällä.

Metabolinen riski

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut muutokset painossa, veren sokeriarvoissa (ks. hyperglykemia) ja rasva-arvoissa saattavat pahentaa yksittäisten potilaiden metabolisia riskejä. Niitä hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8).

QT-ajan piteneminen

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä ketiapiiniin ei ole liittynyt absoluuttisen QT-ajan pitkään jatkuvaa pitenemistä. Markkinoille tulon jälkeen ketiapiinin terapeuttisilla annoksilla (ks. kohta 4.8) ja yliannostuksen yhteydessä (ks. kohta 4.9) on havaittu QT-ajan pitenemistä. Kuten muitakin psykoosilääkkeitä käytettäessä, varovaisuus on tarpeen, jos ketiapiinia määrätään potilaille, joilla on todettu kardiovaskulaarinen sairaus tai joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta on noudatettava myös määrättäessä ketiapiinia joko lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai muiden neuroleptien kanssa. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita tai potilaita, joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, sydämen hypertrofia, hypokalemia tai hypomagnesemia (ks. kohta 4.5).

Lääkityksen lopettaminen

Akuutteja vieroitusoireita, kuten unettomuutta, pahoinvointia, päänsärkyä, ripulia, oksentelua, heitehuimausta ja ärtyvyyttä on kuvattu psykoosilääkityksen, myös ketiapiinilääkityksen, äkillisen lopettamisen yhteydessä. Vähintään 1–2 viikon kestoinen asteittainen lopettaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

Dementiaan liittyvä psykoosi iäkkäillä potilailla

Ketiapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon.

Joidenkin atyyppisten psykoosilääkkeiden satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin, että serebrovaskulaaristen hättätapahtumien riski suureni noin kolminkertaiseksi dementiaa sairastavien potilasryhmässä.

Tämän suurentuneen riskin mekanismia ei tunneta. Riskin suurenemista muissa potilasryhmissä tai muilla psykoosilääkkeillä ei voida sulkea pois. Ketapiiniin tulee käyttää varoen potilaille, jotka kuuluvat aivohalvauksen riskiryhmään.

Psykoosilääkkeitä koskevan meta-analyysin mukaan iäkkäiden dementiaan liittyvää psykoosia sairastavien potilaiden kuolemanriski on suurentunut lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Kahdessa samassa potilaspopulaatiossa tehdyssä kymmenen viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 710, keski-ikä 83 vuotta, vaihteluväli 56 - 99 vuotta) kuolleisuussuhde oli ketiapiiniryhmässä 5,5 % ja lumelääkeryhmässä 3,2 %. Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden kuolinsyyt vaihtelivat ja olivat yhdenmukaiset tämän populaation oletettavien kuolinsyiden kanssa. Tiedot eivät vahvista, että ketiapiinihoidon ja iäkkäiden dementiapotilaiden kuoleman välillä olisi syy-seuraussuhde.

Dysfagia

Ketiapiinilla on raportoitu dysfagiaa (ks. kohta 4.8). Ketiapiinia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on riski sairastua aspiraatiokeuhkokuumeeseen.

Lisätiedot

Tutkimustietoa ketiapiinin käytöstä samanaikaisesti natriumvalproaatin tai litiumin kanssa keskivaikeiden tai vaikeiden maniajaksojen hoidossa on vähän. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedettyä (ks. kohta 4.8 ja 5.1). Tutkimustietojen mukaan additiivinen vaikutus ilmeni kolmannella hoitoviikolla.

Laktoosi

Quetiapiin Actavis sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-meetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun otetaan huomioon ketiapiinin primaariset keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset, ketiapiinia tulee käyttää varoen muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja alkoholin kanssa.

Sytokromi P450 (CYP) 3A4 on entsyymi, joka vastaa pääasiassa ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketiapiinin (annos 25 mg) antaminen samanaikaisesti CYP3A4:n estäjiin kuuluvan ketokonatsolin kanssa suurensi ketiapiinin AUC-arvon 5–8-kertaiseksi. Tämän perusteella ketiapiinia ei saa käyttää yhtä aikaa CYP3A4:n estäjien kanssa. Ketiapiinin ottamista yhdessä greippimehun kanssa ei myöskään suositella.

Potilailla tehdyssä farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa, jossa ketiapiinia annettiin ennen karbamatsepiinihoitoa (joka tunnetusti indusoi maksaentsyymejä) ja sen jälkeen, karbamatsepiinin samanaikainen käyttö suurensi ketiapiinin puhdistumaa merkittävästi. Puhdistuman suureneminen vähensi systeemistä ketiapiinialtistusta (AUC-arvon perusteella mitattuna) keskimäärin 13 %:iin siitä altistuksesta, joka syntyy ketiapiinia yksinään käytettäessä, vaikkakin joillakin potilailla havaittiin suurempi vaikutus. Tämän yhteisvaikutuksen vuoksi plasman pitoisuudet voivat olla tavallista pienempiä. Tämä voi vaikuttaa ketiapiinihoidon tehokkuuteen.

Kun ketiapiinia annettiin samanaikaisesti fenytoiinin (toisen mikrosomaalisen entsyymi-induktorin) kanssa, ketiapiinin puhdistuma suureni noin 450 %. Jos potilasta hoidetaan maksan entsyymi-induktoreilla, hänelle tulee antaa ketiapiinihoitoa vain, jos hoitava lääkäri arvioi, että ketiapiinihoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin maksan entsyymi-induktorihoidon lopettamisesta koituva riski. Jos maksan entsyymi-induktorihoidoa muutetaan, lääkitystä on tärkeää muuttaa vähitellen. Tarvittaessa tämä lääke voidaan korvata lääkkeellä, joka ei indusoi maksaentsyymejä (esim. natriumvalproaatti) (ks. kohta 4.4).

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin yhtä aikaa masennuslääkkeisiin kuuluvien imipramiinin (tunnettu CYP2D6:n estäjä) tai fluoksetiinin (tunnettu CYP3A4:n ja CYP2D6:n estäjä) kanssa.

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin yhtä aikaa psykoosilääkkeisiin kuuluvien risperidonin tai haloperidolin kanssa. Kun ketiapiinia annettiin samanaikaisesti tioridatsiinin kanssa, ketiapiinin puhdistuma suureni noin 70 %.

Ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin yhtä aikaa simetidiinin kanssa. Litiumin farmakokinetiikka ei muuttunut, kun litiumia annettiin samanaikaisesti ketiapiinin kanssa.

Natriumvalproaatin ja ketiapiinin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun näitä lääkkeitä annettiin samanaikaisesti.

Yhteisvaikutuksia koskevaa tutkimusta ei ole tehty sydän- ja verisuonitautien hoitoon yleisesti käytettävien lääkkeiden osalta. Varovaisuus on tarpeen, kun ketiapiinia käytetään yhtä aikaa muiden QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkkeiden kanssa. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. muut neuroleptit, ryhmien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, halofantriini, levometadyyliasetaatit, mesoridatsiini, tioridatsiini, pimotsidi, sparfloksasiini, gatifloksasiini, moksifloksasiini, dolasetronimesylaatti, meflokiini, sertindoli ja sisapridi. Varovaisuus on tarpeen, kun ketiapiinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden (esim. tiatsididiureettien) kanssa, jotka voivat aiheuttaa elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemiaa), koska ne suurentavat pahanlaatuisten sydämen rytmihäiriöiden riskiä.

Potilailla, jotka ovat käyttäneet ketiapiinia, on raportoitu vääriä positiivisia tuloksia metadonin ja trisyklisten masennuslääkkeiden entsyymi-immunimäärityksissä. Epäilyttävien immunimääritystulosten varmistamista asianmukaisella kromatografisella menetelmällä suositellaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Ketiapiinin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ihmisellä ei ole osoitettu. Tähänastisissa eläinkokeissa ei ole ollut mitään merkkejä vahingollisuudesta, mutta mahdollista sikiön silmiin kohdistuvaa vaikutusta ei ole tutkittu. Siksi ketiapiinia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty on mahdollisia riskejä suurempi. Vieroitusoireita on havaittu vastasyntyneillä, kun äiti on saanut raskausaikana ketiapiinia.

Ei tiedetä, missä määrin ketiapiini erittyy äidinmaitoon. Sen vuoksi imettäviä naisia tulee kehottaa välttämään imettämistä ketiapiinihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ketiapiinin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi lääkitys voi vaikuttaa epäedullisesti tilanteissa, joissa vaaditaan tarkkaavaisuutta. Siksi potilaita tulee kehottaa olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes ketiapiinin aikaansaama yksilöllinen vaste on selvillä.

4.8 Haittavaikutukset

Ketiapiinin käytön yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, heitehuimaus, suun kuivuminen, lievä voimattomuus, ummetus, takykardia, ortostaattinen hypotensio ja ruuansulatushäiriöt.

Kuten muidenkin psykoosilääkkeiden, myös ketiapiinin käyttöön on liittynyt painonnousua, pyörtymisiä, neuroleptioireyhtymää, leukopeniaa, neutropeniaa ja kehon ääreisosien turvotusta.

Ketiapiiniin liittyvät haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Alla ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos	
Yleinen:	Leukopenia ¹
Melko harvinainen:	Eosinofilia, trombosytopenia
Tuntematon:	Neutropenia ¹
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	Yliherkkyys
Hyvin harvinainen:	Anafylaktinen reaktio ⁶
Umpieritys	
Yleinen:	Hyperprolaktinemia ¹⁶
Hyvin harvinainen:	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinainen:	Hyponatremia ²⁰
Hyvin harvinainen:	Diabetes mellitus ^{1, 5, 6}
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Epänormaalit unet ja painajaiset
Hermosto	
Hyvin yleinen:	Heitehuimaus ^{4, 17} , uneliaisuus ^{2, 17} , päänsärky
Yleinen:	Pyörtyminen ^{4, 17} , ekstrapyramidaalioireet ^{1, 13} , dysartria
Melko harvinainen:	Kouristuskohtaus ¹ , levottomat jalat -oireyhtymä, tardiivi dyskinesia ^{1, 6}
Sydän	
Yleinen:	Takykardia ⁴
Silmät	
Yleinen:	Näön sumeneminen
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio ^{4, 17}

Harvinainen:	Laskimotromboosi ¹
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Nuha
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen:	Suun kuivuminen Ummetus, ruoansulatushäiriöt Dysfagia ⁸
Maksa ja sappi Harvinainen: Hyvin harvinainen:	Keltaisuus ⁶ Maksatulehdus ⁶
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin harvinainen:	Angioedeema ⁶ , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁶
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin harvinainen:	Rabdomyolyyysi
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinainen: Harvinainen:	Seksuaalinen häiriö Priapismi, galaktorrea, rintojen turpoaminen, kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen:	Lääkehoidon lopettamisoireet ^{1,10} Lievä voimattomuus, kehon ääreisosien turvotus, ärtyneisyys Neuroleptioireyhtymä ¹
Tutkimukset Hyvin yleinen: Yleinen:	Kohonnut seerumin triglyseridipitoisuus ¹¹ , kohonnut kokonaiskolesterolipitoisuus (lähinnä LDL-kolesteroli) ¹² , vähentynyt HDL-kolesterolipitoisuus ¹⁸ , painon nousu ⁹ , alentunut hemoglobiini ²¹ Seerumin transaminaasiarvojen suureneminen (ALAT, ASAT) ³ , neutrofiilien vähentyminen, verensokerin kohoaminen hyperglykemian tasolle ⁷

Melko harvinainen:	Gamma-GT-arvon suureneminen ³ , vähentynyt trombosyyttimäärä ¹⁴ , QT-ajan piteneminen ^{1, 13, 19}
Harvinainen:	Kohonnut veren kreatiinifosfokinaasipitoisuus ¹⁵

- (1) Katso kohta 4.4
- (2) Uneliaisuutta saattaa esiintyä tavallisesti kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja yleensä se menee ohi, kun ketiapiinihoito jatkuu pidempään.
- (3) Seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) tai gamma-GT-arvon oireetonta suurenemista on havaittu joillakin ketiapiinia saaneilla potilailla. Yleensä nämä suurentuneet arvot korjaantuivat, kun ketiapiinihoitoa jatkettiin pidempään.
- (4) Kuten muutkin alfa-1-adrenergisia reseptoreita salpaavat psykoosilääkkeet, myös ketiapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota, johon voi liittyä heitehuimausta, takykardiaa ja joillakin potilailla myös pyörtymisiä, etenkin hoidon alussa, kun annosta suurennetaan (katso kohta 4.4).
- (5) Potilaalla entuudestaan olevan diabeteksen pahenemista on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvinaisissa tapauksissa.
- (6) Haittavaikutusten esiintyvyys perustuu markkinoilletulon jälkeisiin tietoihin.
- (7) Veren glukoosipitoisuuden paastoarvo ≥ 126 mg/dl tai ei-paastoarvo ≥ 200 mg/dl vähintään yhden kerran.
- (8) Lisääntynyttä dysfagiaa ketiapiinilla verrattuna lumelääkkeeseen on havaittu vain kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheen tutkimuksissa.
- (9) Painon nousu lähtötasoon verrattuna > 7 %. Esiintyy lähinnä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.
- (10) Lääkehoidon päättymiseen liittyviä oireita tutkivissa akuuteissa, lumekontrolloiduissa, monoterapiatutkimuksissa havaittiin yleisimmin seuraavia lopettamisoireita: unettomuus, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, oksentelu, heitehuimaus ja ärtyvyys. Näiden oireiden esiintyminen vähentyi merkittävästi, kun lopettamisesta oli kulunut yli viikko.
- (11) Triglyseridipitoisuus ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa.
- (12) Kolesterolipitoisuus ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (potilaat, ikä ≥ 18 vuotta) tai ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (alle 18-vuotiaat potilaat) ainakin yhdessä tapauksessa. LDL-kolesterolin lisääntymistä > 30 mg/dl ($> 0,769$ mmol/l) on yleisesti havaittu. Keskimääräinen muutos tällaisilla potilailla oli 41,7 mg/dl ($> 1,07$ mmol/l).
- (13) Katso teksti alapuolelta.
- (14) Trombosyytit $< 100 \times 10^9/l$ ainakin yhdessä tapauksessa.
- (15) Perustuu kliinisen tutkimuksen haittavaikutusraportteihin veren kreatiinifosfokinaasin lisääntymisestä, jolla ei ollut yhteyttä maligniin neuroleptioireyhtymään.
- (16) Prolaktiinitasot (potilaat > 18 vuotta): > 20 mikrog/l ($> 869,56$ pmol/l) miehet; > 30 mikrog/l ($> 1304,34$ pmol/l) naiset, mihin aikaan tahansa.
- (17) Voi johtaa kaatumiseen.
- (18) HDL-kolesteroli: miehet < 40 mg/dl (1,025 mmol/l), naiset < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) mihin aikaan tahansa.
- (19) Niiden potilaiden, joilla korjatun QT-ajan muutos oli < 450 ms:sta ≥ 450 ms:iin, pidentyminen oli yli ≥ 30 ms. Ketapiinin lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen muutos ja esiintymistiheys potilailla, joiden muutokset olivat kliinisesti merkittäviä, olivat samanlaisia sekä ketiapiinilla että lumelääkkeellä

- (20) Muutos arvosta > 132 mmol/l arvoon ≤ 132 mmol/l vähintään kerran.
- (21) Kaikissa tutkimuksissa (mukaan lukien avoimet jatkotutkimukset) alentunutta hemoglobiinia (miehillä ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) ja naisilla ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l)) esiintyi ainakin kerran 11 %:lla ketiapiinipotilaista. Näillä potilailla hemoglobiinin maksimaalisen laskun mediaani oli 1,50 g/dl.

QT-ajan pitenemistä, kammioperäisiä rytmihäiriöitä, äkillisiä selittämättömiä kuolemantapauksia, sydänpysähdyksiä ja torsades de pointes -takykardiaa on raportoitu neuroleptien käytön yhteydessä, ja ne katsotaan luokkavaikutuksiksi.

Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä skitsofrenia- ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli lumelääkkeeseen verrattuna samanlainen (skitsofrenia: 7,8 % ketiapiinilla hoidetuilla ja 8,0 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaihe: 11,2 % ketiapiinilla hoidetuilla ja 11,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla). Lyhytkestoisissa lumekontrolloiduissa kliinisissä kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaihetutkimuksissa ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli ketiapiinilla hoidetuilla potilailla 8,9 % ja lumelääkkeellä hoidetuilla 3,8 %, vaikkakin yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuus (kuten akatisia, ekstrapyramidaalioireet, vapina, dyskinesia, dystonia, levottomuus, tahattomat lihassupistukset, psykomotorinen yliaktiivisuus ja lihasjäykkyys) oli yleisesti alhainen eikä ylittänyt 4 %:a missään hoitoryhmässä.

Ketiapiinihoitoon liittyi kilpirauhashormonin, etenkin tyroksiinin (T_4) kokonaispitoisuuden ja vapaan tyroksiinin pitoisuuden vähäistä ja annoksesta riippuvaa pienenemistä. Tyroksiinin kokonaisarvot ja vapaan tyroksiinin arvot olivat pienimmillään ketiapiinihoidon ensimmäisten 2 - 4 viikon kuluessa, eivätkä arvot pienentyneet enempää pitkäaikaisessa hoidossa. Lähes kaikissa tapauksissa, ketiapiinihoidon kestosta riippumatta, tyroksiinin kokonaisarvoon ja vapaaseen tyroksiiniin kohdistuneet vaikutukset korjaantuivat, kun ketiapiinihoito lopetettiin. Vähäisempää trijodityroniinin (T_3) ja käänteistrijodityroniinin (käänteis- T_3) pitoisuuksien pienenemistä havaittiin vain suuremmilla annoksilla. Tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) pitoisuus ei muuttunut, eikä tyreotropiiniarvon (TSH) vastavuoroista suurenemista yleensä havaittu, eli viitteitä ei saatu siitä, että ketiapiini aiheuttaisi kliinisesti merkittävää kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia, keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia.

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Edellä kuvattuja aikuisilla esiintyneitä haittavaikutuksia voi esiintyä myös lapsilla ja nuorilla. Seuraavassa taulukossa esitetään ne haittavaikutukset, joita ilmoitettiin (10–17-vuotiailla) lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla tai joita ei ole todettu aikuisilla.

Haittatapahtumien esiintymistiheys annetaan seuraavasti: hyvin yleiset ($> 1/10$), yleiset ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Ruokahalun lisääntymistä
Tutkimukset	
Hyvin yleiset:	Prolaktiinipitoisuuden nousu ¹ , verenpaineen nousu ²

Hermosto	
Hyvin yleiset:	Ekstrapyramidaalioireet ³
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	Ärtyisyys ⁴

(1) Prolaktiiniarvot (alle 18-vuotiaat potilaat): miehet > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l); naiset > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ajankohdasta riippumatta. Alle 1 %:lla potilaista prolaktiinipitoisuus suureni > 100 µg/l.

(2) Perustuu kliinisesti merkitseviä kynnyksarvoja suurempiin muutoksiin (Kansallisen terveystieteiden tutkimuskeskuksen [NIH] kriteerien mukaan) tai systolisen (> 20 mmHg) tai diastolisen (> 10 mmHg) verenpaineen kohoamiseen ajankohdasta riippumatta kahdessa 3–6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa lyhytaikaistutkimuksessa lapsilla ja nuorilla.

(3) Ks. kohta 5.1.

(4) Huom. Esiintymistiheys on samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta lasten ja nuorten ärtyneisyydellä voi olla eri kliininen merkitys kuin aikuisilla.

4.9 Yliannostus

Kuolemaan johtaneita yliannostustapauksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa 13,6 gramman akuutin yliannostuksen jälkeen, ja markkinoilletulon jälkeen jopa 6 gramman annoksella sellaisissa tapauksissa, joissa ketiapiini on ollut ainoa lääke. Kuitenkin myös eloonjääntä on raportoitu jopa 30 gramman akuuttien yliannostusten jälkeen. Markkinoilletulon jälkeen on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu yliannostuksista, joissa ketiapiini on ollut ainoana lääkkeenä ja joissa seurauksena on ollut kuolema, kooma tai QT-ajan piteneminen.

Yliannostuksen aiheuttama riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on vaikea-asteinen sydän- ja verisuonisairaus. (Katso kohta 4.4: Sydän- ja verisuonisairaudet).

Raportoidut merkit ja oireet ovat yleensä johtuneet lääkkeen tiedossa olevien farmakologisten vaikutusten voimistumisesta, eli oireina on esiintynyt uneliaisuutta ja sedaatiota, takykardiaa sekä hypotensiota.

Ketiapiinille ei ole erityistä vastalääkettä. Tapauksissa, joissa esiintyy vaikea-asteisia oireita, on otettava huomioon, että myrkytyksen taustalla voi olla useita lääkkeitä. Tällöin suositellaan tehohoitoa, johon kuuluu hengitysteiden pitäminen auki, riittävän hapetuksen ja ventilaation varmistaminen, sekä sydämen ja verisuonten toiminnan seuranta ja tukeminen.

Vaikka tietoja imeytymisen estosta yliannostustilanteessa ei ole saatavilla, mahahuuhtelu voi olla tarkoituksenmukaista vaikea-asteisissa myrkytyksissä, ja jos mahahuuhtelu voidaan tehdä tunnin sisällä yliannostuksesta. Lääkehiilen antamista tulee harkita.

Tarkkaa lääketieteellistä valvontaa ja seuranta tulee jatkaa, kunnes potilas toipuu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit, ATC-koodi: N 05 AH 04

Vaikutusmekanismi

Ketiapiini on atyyppinen psykoosilääke. Ketiapiini ja sen ihmisen plasmassa esiintyvä aktiivinen metaboliitti norketiapiini vaikuttavat lukuisiin hermosolujen välittäjäainereseptoreihin. Ketiapiinilla ja norketiapiinilla ilmenee affiniteettia aivojen serotoniinireseptoreihin (5HT₂) ja dopamiini D₁- ja D₂-reseptoreihin. Tämän reseptoriantagonismiyhdistelmän, jossa selektiivisyys 5HT₂-reseptorien suhteen on suurempaa kuin D₂-reseptorien suhteen, arvellaan myötävaikuttavan ketiapiinin kliinisiin antipsykoottisiin ominaisuuksiin ja tyyppisiin psykoosilääkkeisiin verrattuna vähäiseen taipumukseen aiheuttaa ekstrapyramidaalisia haittavaikutuksia. Lisäksi norketiapiinilla on voimakas affiniteetti noradrenaliinitransportteriin (NET). Ketiapiinilla ja norketiapiinilla on myös voimakas affiniteetti histaminergisiin ja adrenergisiin α₁-reseptoreihin sekä jonkin verran heikompi affiniteetti adrenergisiin α₂- ja serotoniinin 5HT_{1A} -reseptoreihin. Ketiapiinilla ei ole merkittävää affiniteettia kolinergisiin muskariini- tai bentsodiatsepiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ketiapiini on aktiivinen antipsykoottista aktiivisuutta tutkivissa testeissä, kuten ehdollistuneen välttämisen kokeessa. Ketiapiini estää myös dopamiiniagonistien vaikutuksia mitattuna joko käyttäytymisen perusteella tai neurofysiologisesti, ja lisää dopamiinin aineenvaihduntatuotteiden määriä, mitä pidetään neurokemiallisena merkinä D₂-reseptorien salpauksesta.

Ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintymistaipumusta tutkivissa prekliinisissä testeissä ketiapiinin profiili poikkeaa tavallisista psykoosilääkkeistä. Ketiapiini ei aiheuta dopamiinin D₂-reseptorien herkistymistä pitkäaikaisen altistuksen jälkeen. Ketiapiini aiheuttaa vain lievän katalepsian annoksilla, jotka salpaavat dopamiinin D₂-reseptorit tehokkaasti. Ketiapiinin vaikutus kohdistuu selektiivisesti limbiseen järjestelmään, koska pitkäaikaisen annostelun jälkeen saavutetaan depolarisaation salpaus mesolimbisissa, mutta ei dopamiinia sisältävissä nigrostriataalineuroneissa. Ketiapiini aiheuttaa hyvin vähän dystoniataipumusta haloperidolille herkistyneillä tai lääkitsemättömillä Cebus-apinoilla lyhyt- ja pitkäaikaisen annostelun jälkeen (katso kohta 4.8).

Kliininen teho

Kolmessa lumekontrolloidussa skitsofreniapotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin erisuuruisia ketiapiiniannoksia, ei todettu eroja ketiapiini- ja lumeryhmässä, kun tarkasteltiin ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintyvyyttä tai samanaikaista antikolinergien käyttöä. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteitä ketiapiiniannoksia annosvälillä 75 - 750 mg/vrk, ei havaittu eroja ekstrapyramidaalisten haittavaikutusten esiintyvyydessä ja samanaikaisessa antikolinergien käytössä.

Kun neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa käytettiin ketiapiinia korkeintaan 800 mg/vrk kohtalaisen tai vaikea-asteisen manian hoitoon (kahdessa tutkimuksessa hoito annettiin monoterapiana ja kahdessa yhdistettynä litiumiin tai valproaattiin), ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuudessa tai antikolinergien samanaikaisen käytön suhteen ei ollut eroa ketiapiini- ja lumelääkeryhmän välillä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa selvitettiin aivoverenkierron haittatapahtumien esiintyvyyttä iäkkäillä potilailla, joilla oli dementiaan liittyvä psykoosi. Tapahtumien esiintyvyys sataa potilasvuotta kohden oli ketiapiiniryhmässä yhtä korkea kuin lumelääkeryhmässä.

Kahdessa kohtalaisten tai vaikea-asteisten maniajaksojen hoitoa koskevassa monoterapiatutkimuksissa osoitettiin, että ketiapiini vähensi maniaoireita lumelääkettä tehokkaammin viikoilla 3 ja 12. Käytettävissä ei ole tietoja pitkäaikaistutkimuksista, jotka osoittaisivat ketiapiinin estävän myöhemmin ilmaantuvia mania- tai depressiojaksoja. Ketiapiinin

yhteiskäytöstä valproaatin tai litiumin kanssa kohtalaisissa tai vaikea-asteisissa maniajaksoissa viikoilla 3 ja 6 on vain rajoitetusti tietoa. Yhdistelmähoito oli kuitenkin hyvin siedetty. Tutkimustuloksissa näkyi additiivinen vaikutus kolmannella hoitoviikolla. Toinen tutkimus ei osoittanut additiivista vaikutusta kuudennella hoitoviikolla.

Hoitojakson viimeisellä viikolla ketiapiinin keskimääräinen vuorokausihoitoannos hoitovasteen saaneilla potilailla oli 600 mg/vrk, ja noin 85 %:lla hoitovasteen saaneista potilaista vuorokausiannos oli 400 - 800 mg.

Neljässä 8 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui I tai II tyyppin kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia potilaita, joilla oli sairauden keskivaikea tai vaikea masennusjakso, ketiapiinin nopeavaikutteisen lääkemuodon 300 mg:n ja 600 mg:n annokset olivat merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampia olennaisilla tulosmittareilla arvioituna: keskimääräisenä paranemisenä MADRS-asteikolla ja hoitovasteena, joka määriteltiin MADRS-kokonaispisteiden paranemiseksi vähintään 50 % lähtötasosta. Vaikutuksen voimakkuudessa ei ollut eroa ketiapiinin nopeavaikutteisen lääkemuodon 300 mg:n tai 600 mg:n annosta käyttäneiden potilasryhmien välillä.

Kahden em. tutkimuksen jatkovaiheessa osoitettiin, että niillä potilailla, jotka saivat vasteen ketiapiinin nopeavaikutteisen lääkemuodon 300 mg:n tai 600 mg:n annoksilla annettuun hoitoon, pitkäaikaishoito oli lumelääkehoitoon verrattuna tehokasta masennusoireiden, mutta ei maniaoireiden, osalta.

Ketiapiinin yhteiskäyttöä mielialantasajien kanssa taudin uusiutumisen ehkäisemisessä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli maanisia, depressiivisiä tai sekamuotoisia vaiheita. Ketapiiniyhdistelmähoito verrattuna monoterapiahoitoon mielialantasajilla oli parempi lisäten mielialavaihteluiden (mania-, sekamuotoiset ja depressio-oireet) uusiutumiseen kuluva aika. Ketapiinin annos oli 400 mg–800 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen, yhdistettynä litium- tai valproaattihoitoon.

Pitkäkestoisessa tutkimuksessa (2 vuoden hoito), jossa arvioitiin maanisten, depressiivisten tai sekamuotoisten mielialavaiheiden uusiutumisen estoa, ketiapiini oli lumelääkettä parempi pidentäen eri mielialavaihteluiden (maaniset, sekamuotoiset tai depressiiviset vaiheet) uusiutumiseen kuluva aika tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla. Potilaiden, joilla esiintyi mielialavaihteluita, määrä oli ketiapiiniryhmässä 91 (22,5 %), lumelääkeryhmässä 208 (51,5 %) ja litiumryhmässä 95 (26,1 %). Kun verrattiin ketiapiinihoitoa saaneita potilaita litiumhoitoon vaihtaneisiin potilaisiin, ei vaihto litiumiin vaikuttanut mielialavaihteluiden uusiutumiseen kuluvaan aikaan pidentävästi.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että ketiapiini on tehokas skitsofrenian ja manian hoidossa annettuna kaksi kertaa päivässä, vaikka ketiapiinin farmakokineettinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia. Tätä tukevat myös positroniemissiotomografiatutkimuksen tulokset, jotka osoittavat, että ketiapiinin sitoutuminen 5HT₂- ja D₂-reseptoreihin kestää 12 tuntiin asti. Tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu 800 mg:aa suuremmilla vuorokausiannoksilla.

Ketiapiinin pitkäaikaista skitsofrenian uusiutumisen estävää tehoa ei ole vahvistettu sokkoutetuilla kliinisillä tutkimuksilla. Avomissa skitsofreniapotilaille tehdyissä tutkimuksissa ketiapiini ylläpiti kliinistä paranemista hoidon jatkuessa potilailla, joilla ilmeni hoitovaste hoidon alkuvaiheessa, mikä viittaa pitkäaikaiseen tehoon.

Lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksissa, joihin on osallistunut potilaita, joiden lähtötason neutrofiiliarvo oli $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $1,5 \times 10^9/l$ havaittiin 1,72 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista ja 0,73 %:lla lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (lumelääkekontrolloidut, avoimet, aktiivista vertailuvalmistetta käyttäneet; potilaat, joiden lähtötason neutrofiiliarvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$) neutrofiilien määrän pienenemistä ainakin kerran alle $0,5 \times 10^9/l$ havaittiin 0,21 %:lla ketiapiinia käyttäneistä potilaista eikä yhdelläkään (0 %) lumelääkettä käyttäneistä potilaista. Lisäksi $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ suuruusluokkaa olevien neutrofiiliarvojen esiintyvyys oli 0,75 % ketiapiinia käyttäneillä potilailla ja 0,11 % lumelääkettä käyttäneillä potilailla.

Kaihi/linssien sameus

Ketiapiinin kaihipotentiaalia arvioivassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin ketiapiinia (200 - 800 mg/vrk) tai risperidonia (2 - 8 mg) skitsofreniaa tai skitsoaffektiivista häiriötä sairastaville potilaille ainakin 21 kuukauden ajan, potilaiden osuus, joilla linssien sameusaste kohosi, ei ollut ketiapiinin kohdalla (4 % potilaista) suurempi kuin risperidonilla (10 % potilaista).

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Ketiapiinin tehoa ja turvallisuutta kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisen vaiheen hoidossa arvioitiin 3 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 284 10-17-vuotiasta potilasta Yhdysvalloissa). Noin 45 %:lla potilaista oli todettu myös ADHD. Valmistetta tutkittiin myös skitsofrenian hoidossa 6 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 222 13–17-vuotiasta potilasta). Molemmista tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joista tiedettiin, etteivät he reagoi ketiapiinihoitoon. Ketapiinihoidon aloitusannos oli 50 mg/vrk, ja annos suurennettiin 2. päivänä tasolle 100 mg/vrk. Tämän jälkeen annos titrattiin tavoiteannostasolle (mania 400–600 mg/vrk; skitsofrenia 400–800 mg/vrk) suurentamalla annosta kerrallaan 100 mg/vrk jakaen kahteen tai kolmeen annokseen vuorokaudessa.

Maniatutkimuksessa Young Mania Rating Scale (YMRS) -asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -5,21 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja -6,56 (ketiapiini 600 mg/vrk). Vasteprosentit (YMRS-pistemäärä laski ≥ 50 %) olivat 64 % (ketiapiini 400 mg/vrk), 58 % (ketiapiini 600 mg/vrk) ja 37 % (lumelääkeryhmä).

Skitsofreniatutkimuksessa PANSS-asteikon keskimuutos kokonaispistemäärän lähtöarvoista (vaikuttava aine miinus lumelääke) oli -8,16 (ketiapiini 400 mg/vrk) ja -9,29 (ketiapiini 800 mg/vrk). Pieniannoksisella (400 mg/vrk) tai suuriannoksisella (800 mg/vrk) ketiapiinihoidolla ei saavutettu parempaa vasteprosenttia kuin lumelääkkeellä, kun se määriteltiin ≥ 30 % PANSS-kokonaispistemäärän pienenemisenä lähtötasosta. Sekä maniassa että skitsofreniassa suuremmat annokset johtivat numeerisesti pienempään vasteprosenttiin.

Tehon säilymisestä tai relapsien ehkäisystä ei ole tietoja tässä ikäryhmässä.

Lisätietoa turvallisuudesta saatiin 26 viikkoa kestäneestä, avoimesta lyhytaikaistutkimusten jatkotutkimuksesta (n = 380 potilasta), jossa ketiapiinia käytettiin joustavalla annostuksella 400–800 mg/vrk. Lapsilla ja nuorilla havaittiin verenpaineen nousua ja heillä esiintyi ruokahalun lisääntymistä, ekstrapyramidaalioireita ja seerumin prolaktiinipitoisuuksien nousua useammin kuin aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ekstrapyramidaalioireet

Lyhyessä lumekontrolloidussa ketiapiinimonoterapiatutkimuksessa skitsofreniaa sairastavilla 13–17-vuotiailla nuorilla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä

12,9 % ja lumeryhmässä 5,3 %. Yksittäisten haittatapahtumien (esim. akatisia, vapina, ekstrapyramidaalioireet, hypokinesia, levottomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus, lihasjäykkyys ja dyskinesia) ilmaantuvuus ei ollut missään hoitoryhmässä yli 4,1 %. Lyhyessä lumekontrolloidussa ketiapiinimonoterapiatutkimuksessa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 10–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli ketiapiiniryhmässä 3,6 % ja lumeryhmässä 1,1 %. Pitkäaikaisessa avoimessa ketiapiinutkimuksessa skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön manivaiheen hoidon aikana ilmenneiden ekstrapyramidaalioireiden kokonaisilmaantuvuus oli 10 %.

Painon nousu

Lyhyissä ketiapiinutkimuksissa 10–17-vuotiaista pediatriasta potilaista 17 % ketiapiinihoitoa saaneista ja 2,5 % lumelääkehoitoa saaneista potilaista lihoi ≥ 7 % painostaan. Pitkän aikavälin normaalikasvuun suhteutettuna kliinisesti merkitsevän muutoksen mittana käytettiin vakiopoikkeamaa (vähintään 0,5 SD) lähtötason painoindeksistä (BMI). Vähintään 26 viikon ajan ketiapiinia saaneista potilaista 18,3 % täytti tämän kriteerin.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen

Lyhyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä ketiapiinutkimuksissa skitsofreniaa sairastavilla pediatriassa potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus alle 18-vuotiailla oli ketiapiiniryhmässä 1,4 % (2/147) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,3 % (1/75). Lyhyissä lumekontrolloiduissa ketiapiinutkimuksissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaassa pediatriassa potilailla itsemurhaan liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus alle 18-vuotiailla oli ketiapiiniryhmässä 1,0 % (2/193) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0 % (0/90).

5.2 Farmakokinetiikka

Ketiapiini imeytyy hyvin ja metaboloituu suurimmalta osalta suun kautta otetun annoksen jälkeen.

Ruoka ei vaikuta merkittävästi ketiapiinin biologiseen hyötyosuuteen. Noin 83 % ketiapiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, vapaan tilan molaarinen huippupitoisuus on 35 % ketiapiinin vastaavasta pitoisuudesta. Ketapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 7 tuntia ja norketiapiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 12 tuntia.

Ketiapiini ja norketiapiini noudattavat lineaarista farmakokinetiikkaa hyväksytyllä annosalueella. Ketapiinin kinetiikka ei eroa miesten ja naisten välillä.

Ketiapiinin keskimääräinen puhdistuma on noin 30 - 50 % alhaisempi iäkkäillä kuin 18–65-vuotiailla.

Ketiapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma aleni noin 25 % henkilöillä, joilla oli vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m²), mutta yksilölliset puhdistuma-arvot ovat normaalialueella. Vapaan ketiapiinin ja aktiivisen metaboliitin, norketiapiinin, virtsaan erittyvä keskimääräinen molaarinen annosfraktio on < 5 %.

Radioaktiivisesti merkityn ketiapiinin annon jälkeen alkutuote metaboloituu suurelta osin maksassa ja alle 5 % lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsan tai ulosteiden mukana. Noin 73 % radioaktiivisuudesta erittyy virtsaan ja 21 % ulosteisiin. Ketapiinin keskimääräinen plasmapuhdistuma pienenee keskimäärin 25 % henkilöillä, joilla on maksan vajaatoiminta (stabiili alkoholin aiheuttama kirroosi). Koska ketiapiini metaboloituu suurelta osin maksassa, sen

plasmapitoisuuksien voidaan olettaa olevan suurempia henkilöillä, joilla on maksan vajaatoimintaa. Annoksen muuttaminen saattaa tällöin olla tarpeen (ks. kohta 4.2).

In vitro -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on ensisijainen ketiapiinin sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta vastaava entsyymi. Norketiapiini muodostuu ja eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä.

Ketiapiinilla ja lukuisilla sen metaboliiteilla (norketiapiini mukaan luettuna) on havaittu heikkoa inhiboivaa vaikutusta ihmisen sytokromi P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 -entsyymien aktiivisuuksiin *in vitro*. CYP-entsyymejä inhiboiva vaikutus havaitaan *in vitro* vain pitoisuuksilla, jotka ovat noin 5 - 50 kertaa suurempia kuin ihmisellä tavatut pitoisuudet annosalueella 300 - 800 mg/vrk. Näiden *in vitro* -tulosten perusteella on epätodennäköistä, että ketiapiinin samanaikainen käyttö hidastaisi kliinisesti merkittäväällä tavalla muiden vaikuttavien aineiden sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa.

Koe-eläintutkimuksien perusteella vaikuttaa siltä, että ketiapiini voi indusoida sytokromi P450 -entsyymejä. Spesifissä yhteisvaikutustutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu sytokromi P450:n aktiivisuuden lisääntymistä psykoottisilla potilailla ketiapiinin annon jälkeen.

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Farmakokineettiset tiedot saatiin antamalla vakaassa hoitotasapainossa olevalle 9 lapselle (ikä 10–12 vuotta) ja 12 nuorelle ketiapiinia 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Lähtöaineen eli ketiapiinin vakaan tilan annosnormalisoidut pitoisuudet plasmassa olivat lapsilla ja nuorilla (ikä 10–17 vuotta) yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla, mutta C_{max} -arvot olivat lapsilla pitoisuusalueen ylärajalla. Aktiivisen metaboliitin norketiapiinin AUC- ja C_{max} -arvot olivat lapsilla noin 62 % ja 49 % (ikä 10–12 vuotta) ja nuorilla 28 % ja 14 % (ikä 13–17 vuotta) suuremmat kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro* ja *in vivo* -genotoksisuustutkimusten sarjassa. Koe-eläimissä havaittiin kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla seuraavia poikkeamia, joita ei toistaiseksi ole vahvistettu pitkän aikavälin kliinisessä tutkimuksessa:

Rotilla havaittiin pigmenttikertymiä kilpirauhasessa. Cynomolgus-apinoilla havaittiin kilpirauhasen follikkelisolujen liikakasvua, plasman T_3 -pitoisuuden pienenemistä, hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä, sekä puna- että valkosolumäärän laskua. Koirilla havaittiin linssien sameutta ja kaihia (kaihin ja linssien sameuden osalta ks. kohta 5.1). Nämä tulokset on otettava huomioon, kun ketiapiinihoidon hyötyä arvioidaan suhteessa potilaalle aiheutuviin turvallisuusriskeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

mikrokiteinen selluloosa
povidoni K29-32
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti

Päällyste:

hypromelloosi 6cP (E464)
laktoosimonohydraatti
makrogoli 3350
triasetiini
titaanidioksidi (E171)
keltainen rautaoksidi E172 (25 mg, 100 mg 150 mg tabletit)
punainen rautaoksidi E172 (vain 25 mg tabletti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset (PVC/PVD/Al) ja tablettipurkit (HDPE): 2 vuotta.
Läpipainopakkaukset (PVC/Al): 30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset (PVC/PVDC/alumiini, PVC/alumiini)
Tablettipurkit (HDPE)

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset:

Quetiapin Actavis 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia
Quetiapin Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia
Quetiapin Actavis 150 mg kalvopäällysteiset tabletit: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia
Quetiapin Actavis 200 mg kalvopäällysteiset tabletit: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia
Quetiapin Actavis 300 mg kalvopäällysteiset tabletit: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia

Tablettipurkit:

Quetiapin Actavis 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: 100 tai 250 tablettia
Quetiapin Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: 100 tai 250 tablettia
Quetiapin Actavis 150 mg kalvopäällysteiset tabletit: 100 tai 250 tablettia
Quetiapin Actavis 200 mg kalvopäällysteiset tabletit: 100 tai 250 tablettia
Quetiapin Actavis 300 mg kalvopäällysteiset tabletit: 60, 100 tai 250 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Quetiapin Actavis 25 mg: 24264
Quetiapin Actavis 100 mg: 24265
Quetiapin Actavis 150 mg: 24266
Quetiapin Actavis 200 mg: 24267
Quetiapin Actavis 300 mg: 24268

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.7.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.8.2011